动 物 学 研 究 2002, Dec. 23 (6): 514~520　　CN 53-1040/Q　ISSN 0254-5853
Zoological Research

综 述

HIV 感染中的细胞凋亡

王建华[1,2]，王媛媛[1,2]，欧阳东云[1,2]，郑永唐[1,3]
（1. 中国科学院昆明动物研究所，云南 昆明 650223；2. 中国科学院研究生院，北京 100039）

摘要：CD4$^+$T 细胞的丢失在 HIV 感染引起免疫缺陷过程中起着重要作用。但造成 CD4$^+$T 细胞丢失的具体机制还不清楚。细胞凋亡可能是 CD4$^+$T 细胞丢失的一个重要因素。HIV 感染以后，病毒蛋白的持续性产出导致免疫系统的持续性激活，引起 Th1 细胞的丢失，Th1 细胞通过合成 Ⅰ 型细胞因子，抑制淋巴细胞的自发凋亡。另外，病毒蛋白或其他因素能够使 CD4$^+$、CD8$^+$T 细胞和 APC 转化为凋亡的效应细胞，通过 Fas/FasL 或其他途径引起细胞凋亡。HIV 感染人体后凋亡细胞不仅有 CD4$^+$T 细胞，还包括 B 细胞、NK 细胞、粒细胞、神经细胞和单细胞。凋亡作为机体的自我防护措施，在清除感染细胞的同时，并没有抑制 HIV 在单细胞/巨噬细胞内的复制，反而造成大量未感染细胞的凋亡，导致对 HIV 复制的失控、发展为严重的免疫缺陷，引起 AIDS 相关的机会性感染。

关键词：HIV；AIDS；细胞凋亡
中图分类号：Q255；R512.91　**文献标识码**：A　**文章编号**：0254-5853(2002)06-0514-07

Apoptosis in Human Immunodeficiency Virus Infection

WANG Jian-hua[1,2], WANG Yuan-yuan[1,2], OUYANG Dong-yun[1,2], ZHENG Yong-tang[1,3]
(1. *Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences, Kunming, Yunnan* 650223, *China*;
2. *Graduate School, the Chinese Academy of Sciences, Beijing* 100039, *China*)

Abstract: Human immunodeficiency virus (HIV) infection causes progressive loss of CD4$^+$T cells leading to AIDS. The mechanism of T cells deletion is not clearly understood. Apoptosis may be an important factor for the depletion. After HIV infection, continuous production of viral proteins leads to an unbalanced chronic immune activation, which is responsible for the disappearance of T helper cells primed for type-1 cytokine synthesis, thus contributing to the lack of survival factors which could prevent spontaneous lymphocyte apoptosis. The viral proteins or other factors also leads to the triggering of apoptotic programs, turning CD4$^+$, CD8$^+$T cells and APC, into effectors of apoptosis through Fas/FasL or other pathways. Many studies have showed that apoptosis may be responsible not only for the progressive loss of CD4$^+$T cells but may be operative in CD8$^+$T cells, B cells, NK cells, granuloblast, nerve cells and monocytes. Conclusively, Apoptosis, being a body self-defence mechanism, can not inhibit the replication and release of HIV in the reservoir of monocytes/macrophage, on the contrary, cause the death of many uninfected cells, which may lead to the lack of control of HIV replication and to the development of severe immune deficiency responsible for the occurrence of opportunistic infections associated with AIDS.

Key words: HIV; AIDS; Apoptosis

获得性免疫缺陷综合症（acquired immunodeficiency syndrome, AIDS），又称为艾滋病，是由人免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）感染引起的，以全身免疫系统严重损害为特征的传染病。AIDS 的主要临床特征是发生机会性感染和肿瘤。HIV 感染早期即出现 T 细胞功能性障碍，其主要特征为 T 细胞在体外不能应答 T 细胞受体接受的刺激而进行增殖，随后 CD4$^+$T 细胞数量

收稿日期：2002-05-21；接受日期：2002-07-12
基金项目：中国科学院青年创新基金；云南省自然科学基金资助项目（2002C0066M）
3. 通讯作者（Corresponding author），Tel：871-5195684，E-mail：zhengyt@mail.kiz.ac.cn

下降，CD8⁺T细胞数也随着艾滋病的出现而减少。HIV感染中细胞的丢失机制是一尚未解决的中心问题（Douek *et al*., 2002)。HIV感染可能通过多种直接和间接的病理机制破坏CD4⁺T细胞及其他免疫细胞，如HIV的溶解细胞、感染的与未感染的CD4⁺T细胞的融合、病毒及病毒蛋白的毒性、超抗原、自身免疫反应以及细胞凋亡等。细胞凋亡在HIV感染中的作用尤其引人注目。

许多研究表明，体内外HIV感染后引起的细胞凋亡可能是CD4⁺T细胞进行性减少的一个重要原因。对HIV感染hu-PBL-SCID（severe combined immunodeficient mice transplanted with human peripheral blood leukocytes）鼠模型的研究证实，HIV-1感染后，CD4⁺T细胞丢失程度与病毒株体外细胞病变能力并不呈现相关性（Mosier *et al*., 1993)。在艾滋病灵长类动物模型中也发现CD4⁺T细胞的丢失与细胞凋亡之间存在着重要的相关关系。但HIV-1感染中引发细胞凋亡的原因是什么？凋亡的机制如何？细胞凋亡是引起AIDS的病因还是AIDS发展的结果？本文就HIV-1感染中的细胞凋亡现象、诱发原因、分子调控及与AIDS进程的关系等最新研究进展进行简要介绍。

1 HIV-1感染中的细胞凋亡现象

1.1 CD4⁺T细胞的凋亡

CD4⁺T淋巴细胞是免疫系统的枢纽，在免疫系统中起着调节细胞毒CD8⁺T淋巴细胞（cytotoxic-T-lymphocyte，CTL)、NK细胞、B细胞和抗原呈递细胞（antigen-presenting cell，APC）的功能以及细胞因子的分泌等重要作用。CD4⁺T淋巴细胞的丢失是HIV感染的主要特征，与血浆中病毒载量水平的升高和机体免疫能力的下降有密切关系。

HIV感染能诱导CD4⁺T细胞的凋亡。Herbein *et al*.（1998a）用表达绿荧光蛋白的重组HIV克隆感染健康者外周血淋巴细胞（peripheral blood lymphocyte，PBL)，用流式细胞术（flow cytometry，FCM）检测发现，HIV引起被感染CD4⁺T细胞的凋亡，加入单核/巨噬细胞共同培养后，未受感染的旁观者（bystander）T细胞凋亡数急剧增多，表明HIV至少有两种机制（直接引起CD4⁺T细胞凋亡和通过抗原递呈细胞介导间接引起CD4⁺T细胞凋亡)。Wang *et al*.（1999）报道，在SCID鼠模型中，HIV-1顿挫性感染（abortive HIV-1 infection）静息的CD4⁺T细胞（resting CD4⁺T cells)，上调了CD62L（L-选择素，L-selectin）的表达，增强了这些细胞从血液到淋巴结的归巢。CD62L为淋巴细胞归巢淋巴结的归巢受体之一。HIV诱导归巢的静息淋巴细胞约占所有淋巴细胞的98%以上，这可能是HIV感染者外周血中CD4⁺淋巴细胞减少并同时出现淋巴结病的主要原因。在此过程中通过归巢受体（如CD62L、CD44、CD11a）的信号转导诱导静息CD4⁺T细胞发生凋亡。Finkel *et al*.（1995）通过HIV感染儿童和猴免疫缺陷病毒（SIV，simian immunodeficiency virus）感染猕猴淋巴结的原位标记，证实在淋巴结中死亡的细胞是非感染的旁观者细胞，而不是产毒性感染（productive infection）细胞本身。

1.2 CD8⁺T细胞的凋亡

CD8⁺T细胞的细胞毒性和它释放的可溶性细胞因子对控制HIV-1感染起着很重要的作用。HIV感染后迅速产生HIV特异性的CTL反应，并贯穿病毒感染的潜伏期。但是出现AIDS症状时，CTL细胞的细胞毒反应显著丧失。这种CTL无反应性的具体的分子机制还不清楚。CD8⁺T细胞的凋亡可能是其中的一个因素。

Boudet *et al*.（1996）用FCM检测HIV感染者和正常人外周血T细胞内的Bcl-2表达，发现HIV感染者CD8⁺T细胞的Bcl-2表达下降和Fas表达上调，CD8⁺细胞的低表达Bcl-2导致CTL的无反应性和发育不成熟，也增加了CD8⁺T细胞通过Fas（CD95）介导凋亡的敏感性。这种Bcl-2/Fas调节的细胞凋亡与HIV感染过程中的记忆性CD45RO⁺T细胞反应和HIV特异性细胞毒活性丧失有关，在AIDS的发病机制中起重要作用。gp120蛋白、SDF-1（stormal-derived factor 1）或直接用HIV-1感染能增加巨噬细胞膜结合型肿瘤坏死因子（mbTNF）和CD8⁺T细胞表面TNF受体（TNFR-Ⅱ）的表达，mbTNF和TNFR-Ⅱ的相互作用导致CD8⁺T细胞的凋亡（Herbein *et al*., 1998b)。

1.3 HIV感染中其他细胞的凋亡

在HIV感染者体内，除T淋巴细胞出现凋亡外，凋亡现象还涉及到其他细胞，包括巨噬细胞、树状突细胞（dentritic cell，DC)、B细胞、NK细胞（natural killer cell)、粒细胞、单核细胞、神经细胞等（Gougeon & Montagnier，1999)。免疫细胞的凋亡导致免疫系统的崩溃。神经细胞的凋亡则与

AIDS 痴呆综合症（AIDS dementia complex，ADC）的出现有关。

2 HIV-1 感染诱导细胞凋亡的机制

2.1 HIV 基因产物与凋亡

2.1.1 gp120 gp120/gp41 复合物与 CD4 相互作用触发未感染细胞凋亡。gp120 尤其是 V3 区的单氨基酸突变会影响与 CD4 受体的结合，使 gp120/gp41 复合物诱导细胞凋亡的能力丧失（Laurent-Crawford *et al*.，1995）。gp120 还能通过 mbTNF 和 TNF-Ⅱ的作用介导 $CD8^+$ T 细胞发生凋亡（Herbein *et al*.，1998b）。AIDS 患者出现的 ADC 被认为与 gp120 诱导神经元细胞和小胶质细胞（microglial cell）的凋亡有关。Launuzel *et al*.（1997）通过体外培养中枢神经系统细胞发现，HIV-1 和 gp120 能诱导小胶质细胞和神经元细胞的凋亡，而不引起星形细胞和已转化的小胶质细胞的凋亡。这可能与 gp120 能激活 c-Jun-N 端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）和 p42 胞外调节激酶（extracellular-regluated kinase，ERK）有关。人脐静脉内皮细胞（human umbilical vein endothelial cells，HUVEC）在经 HIV-1 gp120/gp160 处理后发生凋亡，有 CXCR4 的参与，抗 CXCR4 单抗能减少此效应。进一步的研究发现，caspase-3（cysteinyl aspartate-specific proteases-3）在 gp120/gp160 处理的细胞中被激活，caspase 抑制剂能减少 HUVEC 的凋亡（Ullrich *et al*.，2000）。

2.1.2 Tat 蛋白 Tat 为 HIV 调节蛋白，具有反式激活作用。Tat 诱导细胞的凋亡作用与 Tat 的反式激活作用是分离的，需要 *tat* 第二外显子的表达。Tat 使凋亡信号分子 caspase-8 表达增加和活性提高（Bartz & Emerman，1999）。Westendrop *et al*.（1995）认为 Tat 上调了 CD95 配体的表达。在 HIV 的 Tat 蛋白存在下，抗 CD3 抗体刺激的 Jurkat T 细胞和抗 CD4 抗体刺激的外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cells，PBMC）中 T 细胞的 CD95 配体表达均显著增高，从而使 T 细胞的凋亡敏感性增强。但是，在一些研究中却发现 Tat 蛋白能够保护淋巴细胞（Jurkat）、上皮细胞（293）、神经元细胞（PC12）以及人外周血单核细胞来源的巨噬细胞（monocytes-derived macrophages，MDM），使其不发生凋亡。Tat 增加了这些细胞抗凋亡分子 Bcl-2 的表达（Zauli *et al*.，1993；Zhang *et al*.，2002）。

2.1.3 Vpr 蛋白 HIV-1 的 Vpr 是一个 HIV 的辅助蛋白。Vpr 能使细胞滞留在 G2 期，通过激活 Caspase 和非依赖 p53 刺激的方式导致 T 细胞、PBL、成纤维细胞凋亡。在出现 ADC 的 AIDS 患者脑脊液中可检出 Vpr。Vpr 可形成离子通道，导致培养的大鼠海马神经细胞凋亡。进一步的研究表明，Vpr 是通过激活 Caspase-8 以剂量依赖方式诱导成熟和未成熟人神经元细胞 NT2 的凋亡，导致神经元的枯竭（Patel *et al*.，2000）。

Vpr 对细胞凋亡具有双重调节作用（Conti *et al*.，2000）。HIV 感染 Jurkat 细胞 48 h 后，感染细胞比未感染细胞凋亡敏感性更低，但改用 *vpr* 突变 HIV 病毒株或在有针对 vpr mRNA 为靶点的反义寡脱氧核糖核苷存在下，用野生 HIV 病毒株感染则不会出现这种现象。Vpr 依赖性的凋亡保护在 PBMC 中也同样出现。相反，在感染后期，自发凋亡显著增加，病毒诱导的凋亡涉及 Vpr 的表达，且优先出现在产毒性感染细胞。Vpr 显示对凋亡的双重调控依赖于其在 HIV-1 感染不同阶段的胞内表达水平。Vpr 对凋亡的双重调节可能是 HIV-1 通过影响 T 淋巴细胞的更新，保持病毒持续性感染、释放和传播的一种生存策略。

2.1.4 Nef 蛋白 Nef 是 AIDS 发病过程中必需的辅助蛋白。HIV 感染者血清中游离的 Nef 蛋白结合 $CD4^+$T 细胞、$CD8^+$T 细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等大量的未感染细胞，致使这些细胞遭到破坏和免疫系统受到抑制。转染表达 Nef 蛋白的 CEM 细胞（CEM/Nef）与 Staurosporine 或 Anisomycin 培养后，CEM/Nef 表现了凋亡的特征：线粒体膜电位 $\Delta\Psi m$ 丢失，磷脂酰丝胺酸（PS）外露于细胞膜，Caspases 被激活，PARP［poly（ADP-ribose）polymerase］被切割以及 DNA 降解，但并没有出现 DNA 片断化（ladder）特征。但 Caspase 的抑制剂 Z-Val-Ala-DL-Asp-flurometyhketone 并不能抑制 CEM/Nef 的凋亡。同样，表达 Nef 的 NIH-3T3 纤维原细胞也出现了线粒体膜电位 $\Delta\Psi m$ 丢失和膜皱缩等凋亡特征。进一步研究发现，Nef 下调了细胞 Bcl-2 和 Bcl-X_L 的表达。由于 CTL 和 $CD4^+$T 细胞凋亡的显著下降，猕猴感染缺失 Nef 的 SIV 后不出现 AIDS 症状（Rasola *et al*.，2001）。Okada *et al*.（1997）认为 Nef 诱导鼠细胞的凋亡涉及丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶依赖性的信号传导途径而不依赖

CD95 介导系统。但有的实验却表明稳定表达的 Nef 蛋白能够通过抑制 Caspase-3 和 Caspase-8 活性抑制 CD95 介导的凋亡（Yoon *et al*., 2001）。

2.1.5　Vpu 蛋白　Vpu 蛋白能增强感染的 PBL 和 Jurkat 细胞对 CD95 介导的凋亡的敏感性（Casella *et al*., 1999）。Akari *et al*.（2001）证实在细胞被激活状态下（如 TNF-α 刺激），NF-κB 的抑制剂 IκB 能通过 TrCP 的作用从无活性的复合物解离下来，使 NF-κB 处于活性状态，但是 Vpu 蛋白能和 IκB 竞争与 TrCP 的结合，阻止了 IκB 的解离，使 IκB 处于无活性状态，最终的结果导致凋亡抑制因子如 Bcl-2 和 Bcl-X_L 以及 TNFR 复合物表达下降。Bcl-2 家族成员 Bcl-2、Bcl-X_L 能够抑制细胞色素 *c*（cyto C）从线粒体中释放，而 TNFR 复合物则能够抑制 Caspase-8 的激活。

2.2　免疫系统的激活与细胞因子的改变

在 HIV 感染的无症状期，淋巴组织、PBL 被激活，且贯穿 HIV 感染的整个过程，表现为淋巴组织滤泡增生，淋巴结和外周血中 $CD4^+$、$CD8^+$T 细胞表面 HLA-DR、CD45R0 和 CD38 表达。在特异性的免疫应答下，HIV 的复制减弱，但 HIV 病毒并不能被清除，其抗原的持续表达可能是免疫系统持续激活的首要机制（primary mechanism）。另外，刺激炎症因子的产生（例如 TNF-α、IL-1β 和 IL-6）促使细胞激活和病毒复制。

HIV 感染中免疫系统的持续激活导致细胞因子的改变。细胞因子分为功能独立的两个家族。Ⅰ型细胞因子（如 IL2、IL-15）能阻止 HIV 依赖性凋亡。IL-2 涉及 CTL 和 Th 细胞，抑制病人 T 细胞的自发凋亡和激活诱导的凋亡等作用，在抗 HIV 免疫方面起着重要作用。而Ⅱ型细胞因子（IL-4、IL-10）却对细胞凋亡无影响。HIV 感染者 PBMC 出现分泌Ⅰ型和Ⅱ型细胞因子的持续性平衡失调，IL-2 和 TNF-α 的分泌显著减少（Boudet *et al*., 1996）。TH1 亚群 T 细胞的无反应的同时，导致了 TH2 亚群 T 细胞的过度生长，应答能力增加，分泌的细胞因子水平增高，导致 B 淋巴细胞免疫反应活性增强，血清中 IgE 水平提高，同时 IgE 的抗体也增加（Agarwal & Marshall, 1998），提示 HIV 在某些情况下有自身免疫疾病的特征。

T 细胞的激活与其细胞凋亡具有部分相同的信号传导途径，而环境中细胞因子的改变促使细胞走向凋亡而非增殖途径。另外，HIV-1 感染对免疫系统的持续刺激促使淋巴细胞包括 $CD4^+$T 细胞、CTL 或 APC 转化为凋亡效应细胞，致使激活的未感染细胞遭到破坏（Gougeon & Montagnier, 1999）。

不平衡免疫激活可能是导致 AIDS 中细胞死亡的主要机制：①$CD4^+$ 和 $CD8^+$T 细胞的自发凋亡和 TCR 启动的凋亡与在体内的激活有显著相关性（Gougeon *et al*., 1996）；②比较 HIV-1 和 HIV-2 的感染病人，HIV-2 感染的低发病与较低水平的免疫活化、较少的 T 细胞凋亡有关（Michel *et al*., 2000）；③HIV 感染黑猩猩不发病与持续免疫激活及其低水平的 T 细胞凋亡有关；相反，具有高病毒载量和 $CD4^+$T 细胞凋亡增加的黑猩猩则显示出免疫过度激活（immune hyperactivation）（Davis *et al*., 1998）。

2.3　HIV-1 通过树状突细胞诱导 $CD4^+$T 细胞的凋亡

Dendritic cell（DC）是免疫应答系统中的一种重要的 APC。DC 与 $CD4^+$T 细胞之间的相互作用，形成了一个适合 HIV-1 复制的微环境，使 $CD4^+$T 细胞更易感染。HIV-1 感染 $CD4^+$T 细胞，仅造成一部分淋巴细胞发生感染。但当 HIV-1 感染 DC 以后，由于发生 CTL 反应的 $CD4^+$T 细胞接近 DC，更易接受 DC 呈递的 HIV-1 抗原或超抗原，从而造成较高比例的感染。许多淋巴细胞在被 DC 转染 HIV-1 后，产生大量 HIV-1 p24 抗原和形成合胞体，随后凋亡而致死（Cameron *et al*., 1994）。

2.4　超抗原的作用

HIV 可能有一个类似超抗原的肽，超抗原不需细胞加工就可以直接与 MHCⅡ类分子或 T 细胞受体的 Vβ 链结合，这种相互作用导致 T 细胞的非特异性激活和凋亡。但 HIV 中超抗原的区域尚未确定。然而有的研究却不支持超抗原对 $CD4^+$T 细胞减少有作用（Cossarizza, 1997）的结果。

3　细胞凋亡的可能途径

3.1　Fas/FasL 系统途径

Fas（CD95）是肿瘤坏死因子受体（tumor necrosis factor receptor, TNFR）超家族中的一个细胞表面受体。FasL（Fas ligand 或 CD95 ligand）是一个Ⅱ型跨膜蛋白分子，由激活的 T 细胞产生，在许多组织中表达。几乎所有激活的免疫细胞都能表达 Fas，而 FasL 只表达于专职杀伤性细胞（professional killer cells），如 CTL、NK 细胞和 APC 等。

HIV 感染的 T 细胞的凋亡涉及 Fas/FasL 途径，gp120、Nef、Tat 都能激活 Fas/FasL 途径。AIDS 病人中无论 $CD4^+$T 细胞还是 $CD8^+$T 细胞，Fas 表达均增加，大约（62 ± 23)% 的 $CD4^+$T 细胞和大约 (55 ± 31)% 的 $CD8^+$T 细胞表达 Fas，而正常人 $CD4^+$ 和 $CD8^+$T 细胞表达 Fas 的比例则分别为（31 ± 20)% 和（25 ± 13)%。相反，在未出现症状的 HIV 感染的黑猩猩中，Fas 表达并不显著增加 (Gougeon *et al*., 1997)。在 HIV 阳性患者淋巴组织中，巨噬细胞的 FasL 表达又显著增加（Dockrell *et al*., 1998)，从而介导 T 细胞凋亡。表达 FasL 的 MDM 显示出对感染或未感染的 $CD4^+$T 细胞，而非 $CD8^+$T 细胞的选择性凋亡诱导作用。在 HIV 感染中，表达 FasL 的 MDM 可能对激活的外周 T 细胞的丢失起一定作用。HIV 特异性的 CTL 细胞是破坏 CD95 阳性的激活淋巴细胞的另一种效应细胞，从 HIV 感染者分离的 Nef 特异性 CTL 克隆，能分别介导 Nef 和 CD95 阳性的细胞形成穿孔素（perforin）和 Fas 依赖性的 CTL 反应，而在 HIV 感染者中大量表达 FasL 的抗病毒 CTL 细胞也将因免疫系统的持续性激活而告罄（Garcia *et al*., 1997)。

3.2 其他途径

在 HIV 感染中，除了 Fas/FasL 途径外，TNF 家族的其他成员也涉足于 HIV 诱导的凋亡。TRAIL (TNF-relatived-apoptosis-induicing-ligand）是新近鉴定的另一 T 细胞凋亡诱导蛋白，表达于激活的 T 细胞。Jeremias *et al*.（1998）比较研究 8 位健康人和 11 位 HIV 感染儿童的 PBMC 发现，TRAIL 不诱导健康人 PBMC 的凋亡，而 HIV 感染者的 $CD4^+$ 和 $CD8^+$T 细胞出现凋亡现象。与 Fas/FasL 不同，TRAIL/TRAIL 受体仅诱导肿瘤细胞、转化细胞或病毒感染细胞凋亡，而不引起正常细胞的凋亡。另一个非 Fas 介导凋亡的例子是，未感染的 $CD4^+$T 细胞与 HIV 接触或与表达 HIVgp120 蛋白的细胞接触导致凋亡，这种凋亡能被 caspases 抑制剂阻断，但不能被 Fas 或 TNF-R1 抑制剂阻断（Ohnimus *et al*., 1997)。此外，CXCR4 也介导了缺乏 CD4 分子的人神经细胞的凋亡（Hesselgesser *et al*., 1998)。Nef 蛋白也能通过非 Fas 途径诱导凋亡 (Patel *et al*., 2000)。

4 凋亡是 AIDS 的病因还是 AIDS 的结果?

激活诱导的细胞凋亡是 AIDS 的病因还是 AIDS 发展的结果？对于这个问题有两种截然不同的观点。凋亡是 HIV 感染的结果：HIV 病毒蛋白的持续性表达直接诱导细胞死亡信号或间接影响免疫系统激活而导致凋亡（Gougeon *et al*., 1997)；Th1 细胞因子（例如 IL-2 或 IL-12）产生减少，导致细胞凋亡；最后，AIDS 病人中 APC 功能的改变或丧失导致 T 细胞的无反应性和凋亡（Meyaard *et al*., 1993)。

凋亡能显著促进 AIDS 的发病进程：病人淋巴细胞 Fas 分子的持续表达使其对 Fas 介导的凋亡敏感性增强（Gougeon *et al*., 1997)；一些病毒蛋白影响 FasL 的表达等，这些直接导致凋亡致死途径的加剧而显著地促进病人外周 T 细胞的破坏。另外，凋亡在体内涉及到大量未感染的 $CD4^+$T 和 $CD8^+$T 细胞（Finkel *et al*., 1995)，可能是激活的健康细胞被清除的机制。

5 结 语

机体抗病毒策略和病毒的反策略在病毒致病机制中起着关键作用，而细胞凋亡可能是最终的调节者。凋亡是一种宿主特别有效地对抗病毒感染的防御机制，可使感染细胞快速有效地被清除；相应地，一些病毒则利用特殊的蛋白抑制细胞凋亡，保证自己的复制（郑德枢，2000)。因此，HIV-1 感染的 $CD4^+$T 细胞的凋亡可能是宿主细胞的一种抗病毒机制，而 HIV-1 感染的单核细胞/巨噬细胞则利用 HIV 的蛋白酶，诱导一个与 NF-κB 几乎具有相同抗原特性的核因子增强 HIV-1 的复制，抑制细胞凋亡（DeLuca *et al*., 1998)，这可能是病毒维护生存的一种对策。

细胞凋亡作为一个有益于宿主的防病毒措施限制 HIV 的传播，同时也会对感染者产生有害的影响。T 细胞凋亡的防护措施在清除感染细胞的同时并没有抑制 HIV-1 在单核细胞/巨噬细胞内的传播，反而造成大量的未感染细胞的凋亡，导致免疫系统的崩溃，最终发展为 AIDS。

参考文献：

Agarwal S K, Marshall G D. 1998. *In vivo* alteration in type-1 and type-2 cytokine balance: A possible mechanism for elevated total IgE in HIV-infected patients [J]. *Hum. Immunol.*, **59**: 99-105.

Akari H, Bour S, Kao S, *et al*. 2001. The human immunodeficiency virus type-1 accessory protein Vpu induces apoptosis by suppressing the nuclear factor kappa B-dependent expression of antiapoptosis factors [J]. *J. Exp. Med.*, **194**: 1299-1311.

Bartz S R, Emerman M. 1999. Human immunodeficiency virus type 1 Tat induces apoptosis and increases sensitivity to apoptotic signals by up-regulating FLICE/caspase-8 [J]. *J. Virol.*, **73**: 1956-1963.

Boudet F, Lecoeur H, Gougeon M L. 1996. Apoptosis associated with *ex vivo* down-regulation of Bcl-2 and up-regulation of Fas in potential cytotoxic CD8⁺T lymphocytes during HIV infection [J]. *J. Immunol.*, **156**: 2282-2293.

Cameron P U, Pope M, Gezelter S, *et al*. 1994. Infection and apoptotic cell death of CD4⁺T cells during an immune response to HIV-1-pulsed dendritic cells [J]. *AIDS Res. Hum. Restroviruses*, **10**: 61-71.

Casella C R, Rapaport E L, Finkel T H. 1999. Vpu increases susceptibility of human immunodeficiency virus type 1-infected cells to Fas killing [J]. *J. Virol.*, **73**: 92-100.

Conti L, Matarrese P, Varano B, *et al*. 2000. Dual role of the HIV-1 Vpr protein in the modulation of the apoptotic response of T cells [J]. *J. Immonol.*, **65**: 3293-3300.

Cossarizza A. 1997. T-cell repertoire and HIV infection: Facts and perspectives [J]. *AIDS*, **11**: 1075-1088.

Davis I C, Girard M, Fultz P N. 1998. Loss of CD4⁺T cells in human immunodeficiency virus type 1-infected chimpanzees is associated with increased lymphocyte apoptosis [J]. *J. Virol.*, **72**: 4623-4632.

DeLuca C, Kwon H, Pelletier N, *et al*. 1998. NF-kappaB protects HIV-1-infected myeloid cells from apoptosis [J]. *Virology*, **244**: 27-38.

Dockrell D H, Badley A D, Villacian J S, *et al*. 1998. The expression of Fas ligand by macrophages and its upregulation by human immunodeficiency virus infection [J]. *J. Clin. Invest.*, **101**: 2394-2405.

Douek D C, Brenchley J M, Betts M R, *et al*. 2002, HIV preferentially infects HIV-specific CD4⁺T cells [J]. *Nature*, **417**: 95-98.

Finkel T H, Tudor-Williams G, Banda N K, *et al*. 1995. Apoptosis occurs predominantly in bystander cells and not in productively infected cells of HIV- and SIV-infected lymp nodes [J]. *Nat. Med.*, **1**: 129-134.

Garcia S, Fevrier M, Dadaglio G, *et al*. 1997. Potential deleterious effect of anti-viral cytotoxic lymphocyte through the CD95 (FAS/APO-1) -mediated pathway during chronic HIV infection [J]. *Immunol. Lett.*, **57**: 53-58.

Gougeon M L, Lecoeur H, Dulioust A, *et al*. 1996. Programmed cell death in peripheral lymphocytes from HIV-infected persons: Increased susceptibility to apoptotic CD4 and CD8 T cells correlates with lymphocytes activation and with disease progression [J]. *J. Immunol.*, **156**: 3509-3520.

Gougeon M L, Lecoeur H, Boudet F, *et al*. 1997. Lack of chronic immune activation in HIV-infected chimpanzees correlates with the resistance of T cells to Fas/Apo-1 (CD95) -induced apoptosis and preservation of a T helper 1 phenotype [J]. *J. Immunol.*, **158**: 2964-2976.

Gougeon M L, Montagnier L. 1999. Programmed cell death as a mechanism of CD4 and CD8 T cell deletion in AIDS: Molecular control and effect of highly active anti-retroviral therapy [J]. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **887**: 199-212.

Herbein G, Lint C V, Lovett J L, *et al*. 1998a. Distinct mechanism trigger apoptosis in human immunodeficiency virus type 1 infected and in uninfected bystander T lymphocytes [J]. *J. Virol.*, **72**: 660-670.

Herbein G, Mahlknecht U, Batliwalla F, *et al*. 1998b. Apoptosis of CD8⁺T cells is mediated by macrophages through interaction of HIV gp120 with chemokine receptor CXCR4 [J]. *Nature*, **395**: 189-194.

Hesselgesser J, Taub D, Baskar P, *et al*. 1998. Neuronal apoptosis induced by HIV-1 gp120 and the chemokine SDF-1 alpha is mediated by the chemokine receptor CXCR4 [J]. *Curr. Biol.*, **8**: 595-598.

Jeremias I, Herr I, Boehler T, *et al*. 1998. TRAIL/Apo-2-ligand-induced apoptosis in human T cells [J]. *Eur. J. Immunol.*, **28**: 143-152.

Lannuzel A, Barnier J V, Hery C, *et al*. 1997. Human immunodeficiency virus type 1 and its coat protein gp120 induce apoptosis and activate JNK and ERK mitogen-activated protein kinases in human neurons [J]. *Ann. Neurol.*, **42**: 847-856.

Laurent-Crawford A G, Coccia E, Krust B, *et al*. 1995. Membrane-expressed HIV envelope glycoprotein heterodimer is a powerful inducer of cell death in uninfected CD4⁺ target cells [J]. *Res. Virol.*, **146**: 5-17.

Meyaard L, Schuitemaker H, Miedema F. 1993. T-cell dysfunction in HIV infection: Anergy due to defective antigen-presenting cell function [J]. *Immunol. Today*, **14**: 161-164.

Michel P, Balde A T, Roussilhon C, *et al*. 2000. Reduced immune activation and T cell apoptosis in human immunodeficiency virus type 2 compared with type 1: Correlation of T cell apoptosis with beta 2 microglobulin concentration and disease evolution [J]. *J. Infect. Dis.*, **181**: 64-75.

Mosier D E, Gulizia R J, MacIsaac P D, *et al*. 1993. Rapid loss of CD4⁺T cells in human-PBL-SCID mice by noncytopathic HIV isolates [J]. *Science*, **260**: 689-692.

Ohnimus H, Heinkelein M, Jassoy C. 1997. Apoptotic cell death upon contact of CD4⁺T lymphocytes with HIV glycoprotein-expressing cells is mediated by caspases but bypasses CD95 (Fas/Apo-1) and TNF receptor 1 [J]. *J. Immunol.*, **159**: 5246-5252.

Okada H, Takei R, Tashiro M. 1997. Nef protein of HIV-1 induces apoptotic cytolysis of murine lymphoid cells independently of CD95 (Fas) and its suppression by serine/threonine protein kinase inhibitors [J]. *FEBS Lett.*, **417**: 61-64.

Patel C A, Mukhtar M, Pomerantz R J. 2000. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces apoptosis in human neuronal cells [J]. *J. Virol.*, **74**: 9717-9726.

Rasola A, Gramaglia D, Boccaccio C, *et al*. 2001. Apoptosis enhancement by the HIV-1 Nef protein [J]. *J. Immunol.*, **166**: 81-88.

Ullrich C K, Groopman J E, Ganju R K. 2000. HIV-1 gp120- and gp160-induced apoptosis in cultured endothelial cells is mediated by caspases [J]. *Blood*, **96**: 1438-1442.

Wang L Q, Chen J J Y, Gelman B B, *et al*. 1999. A novel mechanism of CD4 lymphocyte depletion involves effects of HIV on resting lymphocytes: Induction of lymph node homing and apoptosis upon secondary signaling through homing receptors [J]. *J. Immunol.*, **162**: 268-276.

Westendorp M O, Frank R, Ochsenbauer C, *et al*. 1995. Sensitization of T cells to CD95-mediated apoptosis by HIV-1 Tat and gp120

[J]. *Nature*, **375**: 497 - 500.

Yoon K, Jeong J G, Kim S. 2001. Stable expression of human immunodeficiency virus type I Nef confers resistance against Fas-mediated apoptosis [J]. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **17**: 99 - 104.

Zauli G, Gibellini D, Milani D, *et al*. 1993. Human immunodeficiency virus type I Tat protein protects lymphoid, epithelial, and neuronal cell lines from death by apoptosis [J]. *Cancer Res.*, **53**: 4481 - 4485.

Zhang M, Li X, Pang X, *et al*. 2002. Bcl-2 Upregulation by HIV-I Tat during infection of primary human macrophages in culture [J]. *J. Biomed. Sci.*, **9**: 133 - 139.

Zheng D S. 2000. Apoptosis and programmed cell death [J]. *Zool. Res.*, **21** (1): 17 - 22. [郑德枢. 2000. 细胞凋亡与细胞程序性死亡. 动物学研究, **21** (1): 17 - 22.]